

## **Kysymyksiä ja vastauksia arvioinnista, joka koskee gadoliniumia sisältäviä varjoaineita**

Euroopan lääkevirasto on saanut päätökseen arvioinnin nefrogeenisen systeemisen fibroosin (NSF) riskeistä gadoliniumia sisältäviä varjoaineita saavilla potilailla. Viraston lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoi, näiden lääkkeiden käyttöön liittyvän NSF-riskin pienentäminen edellyttää joitakin muutoksia näiden lääkkeiden lääkemääräystietoihin.

Arviointi tehtiin 31 artiklan<sup>1</sup> ja 20 artiklan<sup>2</sup> mukaisena menettelyinä.

### **Mitä gadoliniumia sisältävät varjoaineet ovat?**

Gadoliniumia sisältävät varjoaineet ovat diagnostisia aineita, joita käytetään potilailla, joille tehdään magneettiresonanssikuvauksia (MRI). Ne sisältävät gadoliniumia, joka on harvinainen maametalli. Sitä käytetään kontrastin vahvistajana, jonka avulla elimistö näkyy kuvauksessa paremmin. Näitä lääkkeitä käyttävät vain MR-kuvauksen asiantuntijat. Potilaat saavat varjoaineen injektiona juuri ennen kuvausta tai sen aikana.

Gadoliniumia sisältävät varjoaineet voivat sisältää seuraavia yhdeksää vaikuttavaa ainetta: gadobeenihappo, gadobutroli, gadodiamidi, gadofosveseetti, gadopenteettihappo, gadoteerihappo, gadoteridoli, gadoversetamidi ja gadoksetihappo.

Suurin osa näistä lääkkeistä on hyväksytty kansallisesti. Valmisteista kaksi – OptiMARK (gadoversetamidi) ja Vasovist (gadofosveseetti) – on saanut koko Euroopan unionin (EU:n) alueella voimassa olevan myyntiluvan.

### **Miksi gadoliniumia sisältävät varjoaineet arvioitiin?**

Yhteys gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käytön ja NSF:n välillä havaittiin ensimmäisen kerran tammikuussa 2006. Tuolloin Tanskassa ja Itävallassa ilmoitettiin sairaustapauksista munuaisongelmista kärsivillä potilailla, joille tehtiin MR-kuvauksia. NSF on harvinainen sairaus, joka aiheuttaa ihon ja sidekudosten paksuuntumista vakavista munuaisongelmista kärsivillä potilailla. Se saattaa vaikuttaa useisiin elimiin, kuten maksaan, keuhkoihin ja sydämeen.

Vuoden 2007 aikana ilmoitettiin lisää sairaustapauksia, ja lääkevalmistekomitean lääketurvatyöryhmässä (PhVWP) käytiin useita vakavia keskusteluja sen määrittämiseksi, miten NSF:n riskiä voitaisiin pienentää.

---

<sup>1</sup> Muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukainen yhteisön etujen koskeva lausuntopyyntö.

<sup>2</sup> Asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artikla.

Lääkevalmistekomitean diagnostiikan tieteellisen neuvonnan työryhmä (SAG) kokoontui joulukuussa 2007 keskustellakseen PhVWP:n näkökannasta. SAG oli yhtä mieltä PhVWP:n kanssa siitä, että NSF:n kehittymisen riski määräytyy käytettävän gadoliniumia sisältävän varjoaineen tyyppin mukaan, ja suositteli näiden aineiden jakamista kolmeen ryhmään:

- **suuri riski:** gadoversetamidi (OptiMARK), gadodiamidi (Omniscan) ja gadopenteettihappo (Magnevist, Magnegita ja Gado-MRT-ratiopharm)
- **keskisuuri riski:** gadofosveseetti (Vasovist), gadoksetihappo (Primovist) ja gadobeenihappo (MultiHance)
- **pieni riski:** gadoteerihappo (Dotarem), gadoteridoli (ProHance) ja gadobutroli (Gadovist).

SAG korosti myös, että näiden aineiden lääkemääräystiedot on yhdenmukaistettava, erityisesti ryhmien osalta, joissa riskit ovat suuret. Tällaisia ryhmiä ovat esimerkiksi raskaana olevat ja imettävät naiset, lapset, vanhukset ja potilaat, joille tehdään maksansiirto.

Tämän vuoksi Tanskan lääkevirasto pyysi marraskuussa 2008 Euroopan lääkevirastoa arvioimaan muiden kuin keskitetysti hyväksytyjen gadoliniumia sisältävien varjoaineiden NSF-riskin ja suosittelemaan toimenpiteitä, joiden avulla tätä riskiä voidaan pienentää. Samaan aikaan Euroopan komissio pyysi lääkevalmistekomiteaa tekemään saman arvioin keskitetysti hyväksytyistä aineista.

### **Mitkä tiedot CHMP arvioi?**

Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki saatavissa olevat tiedot gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käyttöön liittyvistä NSF:n riskeistä. Lääkevalmistekomitea keskittyi erityisesti sellaisiin aineisiin, joita käytetään munuaisongelmista kärsivillä potilailla ja maksansiirteen saavilla potilailla, vastasyntyneillä ja imeväisillä, vanhuksilla sekä raskaana olevilla tai imettävillä naisilla. Näihin tietoihin sisältyi esikliinististä ja kliinististä tutkimuksista saatuja tietoja sekä näitä lääkkeitä valmistavilta yhtiöiltä saatuja tietoja.

### **Mitkä ovat lääkevalmistekomitean johtopäätökset?**

Käytettävissä olevien tietojen arvioinnin ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun perusteella lääkevalmistekomitea oli yhtä mieltä SAG:n kanssa gadoliniumia sisältävien varjoaineiden luokituksista suuren, keskisuuren ja pienen riskin aineisiin sen perusteella, kuinka suuri niiden aiheuttaman NSF:n riski on. Lääkevalmistekomitea katsoi kuitenkin, että suuren riskin ryhmässä NSF:n riski vaikuttaa fysikaalis-kemiallisten ominaisuuksien, eläinkokeiden ja useiden maailmanlaajuisesti ilmoitettujen NSF-tapausten perusteella olevan suurempi gadoversetamidilla ja gadodiamidilla kuin gadopenteettihapolla. Komitea katsoi myös, että toinen tekijä, joka saattaa vaikuttaa NSF:n riskiin, on näiden lääkkeiden käyttötapa (esimerkiksi annos, kuinka usein lääkkeitä annetaan ja kuinka pitkään).

Komitea suositteli NSF:n riskin pienentämiseksi useita muutoksia näiden lääkkeiden lääkemääräystietoihin aineiden riskiluokituksen mukaan.

Suuren riskin gadoliniumia sisältävien varjoaineiden osalta lääkevalmistekomitea suositteli, että

- niitä ei saa käyttää potilailla, joilla on vakavia munuaisongelmia, maksasiirtopotilailla siirtoajan lähellä eikä alle neljä viikkoa vanhoilla vastasyntyneillä, joiden munuaiset eivät vielä ole täysin kehittyneet,
- annoksen on oltava pienin suositeltava annos potilailla, joilla on keskivaikeita munuaisongelmia, ja 1-vuotiailla ja sitä nuoremmilla lapsilla, lisäksi kuvausvälin on oltava vähintään seitsemän vuorokautta,
- varotoimenä imettäminen on lopetettava vähintään 24 tunnin ajaksi sen jälkeen, kun potilas on saanut suuren riskin ainetta,
- kaikki potilaat on seulottava laboratoriotutkimuksella munuaisongelmien varalta ennen näiden aineiden antamista.

Keskisuuren ja pienen riskin aineiden osalta lääkevalmistekomitea suositteli, että

- lääkemääräystietoihin on lisättävä varoituksia niiden käytöstä vaikeista munuaisongelmista kärsivillä potilailla ja maksasiirteen saavilla potilailla,
- annoksen on oltava pienin suositeltava annos potilailla, joilla on vaikeita munuaisongelmia, maksasiirtopotilailla siirtoajan lähellä sekä vastasyntyneillä ja 1-vuotiailla ja sitä nuoremmilla lapsilla. Lisäksi kuvausvälin on oltava vähintään seitsemän vuorokautta,
- lääkärin ja äidin tulee tehdä päätös imettämisen jatkamisesta tai keskeyttämisestä vähintään 24 tunnin ajaksi kuvauksen jälkeen,
- kaikkien potilaiden seulomista munuaisongelmien varalta laboratorionkokein suositellaan ennen näiden aineiden antamista.

Lisäksi kaikkien gadoliniumia sisältävien varjoaineiden lääkemääräykseen liittyviin tietoihin tulee lisätä

- varoitus siitä, että NSF:n riski saattaa olla erityisen suuri vanhuksilla, koska heidän munuaistensa kyky poistaa gadoliniumia elimistöstä on heikompi,
- maininta siitä, ettei ole olemassa näyttöä siitä, että hemodialyysin (veren puhdistustekniikka) aloittaminen auttaisi NSF:n ehkäisemistä tai hoitamista potilailla, jotka eivät ennestään saa hemodialyysihoidoa,
- tietoja ilmoitetuista NSF-tapauksista kunkin aineen osalta.

Lopuksi lääkevalmistekomitea suositteli lisätutkimuksia gadoliniumia sisältävistä varjoaineista vapautuvan gadoliniumin pitkäaikaisesta kertymisestä kudoksiin (esimerkiksi luuhun).

Tämän arvion pääkohdat sisältävä tiedonanto jaetaan lääkäreille kansallisesti.

#### **Mitkä ovat suositukset potilaille ja lääkevalmisteita määrääville lääkäreille?**

- Gadoliniumia sisältävät varjoaineet sopivat käytettäväksi diagnostisina aineina potilailla, joille tehdään MR-kuvaukset, mutta lääkäreiden tulee ottaa huomioon näihin aineisiin liittyvä NSF:n riski erityisesti munuaisongelmista kärsivillä potilailla ja muilla suuren riskin ryhmillä.
- Näitä lääkkeitä saa käyttää vain ajantasaistettujen lääkemääräystietojen mukaisesti.
- Lääkäreiden tulee merkitä potilaan sairaskertomukseen käytetyn varjoaineen tyyppi ja annos.
- Jos potilailla on kysyttävää, heidän tulee kääntyä lääkärin puoleen.

Euroopan komissio teki asiasta päätöksen 1. heinäkuuta 2010.